Münster.1930 № 8 Med Diss

Aus der Akademischen Kinderklinik in Düsseldorf.
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Schloßmann.

Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Urotropins.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Würde eines Doktor medicinae durch die medizinische Fakultät
der
westfälischen Wilhelms-Universität in Münster
in Gemeinschaft mit der medizinischen Akademie in Düsseldorf
vorgelegt von

Joseph Grezkowiak
aus Osterfeld.

1930

Druck: WEICKERT & KOBLO, Düsseldorf.

Referent: Prof. Dr. Albert Eckstein.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Urotropins.

Unter den Behandlungsarten der Cystitis im Kindesalter nimmt die Anwendung des Urotropins wohl mit die erste Stelle ein.

Heubner (1899) führte das von Nikolaier im Jahre 1895 empfohlene Urotropin bei infektiösen Erkrankungen der Harnblase in der Kinderpraxis ein. Der Name Urotropin ist von Nikolaier angegeben worden und der Firma E. Schering in Berlin patentamtlich geschützt worden. Als Urotropin („Harnverändern") hat er das Hexamethylentetramin bezeichnet, weil sich beim Menschen nach Gebrauch dieses Mittels der Harn in mehrfacher Weise ändert; es wirkt nämlich bei Brutschranktemperatur entwicklungshemmend auf Mikroorganismen und zeigt bei Körperwärme harnsäurelösende Eigenschaft. Das Urotropin ist zuerst im Jahre 1860 von Butlerow durch Ueberleiten von trockenem Ammoniakgas über gepulvertes Dioxymethylen dargestellt und von ihm als Hexamethylenamin bezeichnet worden. Dieser Name wird jetzt noch vielfach neben der Bezeichnung Hexamethylentetramin gebraucht, welche gleichfalls von Butlerow herrührt, zu deren Annahme er sich jedoch nicht entschließen konnte. Jedenfalls aber dürfte die Bezeichnung Hexamethylentetramin den Vorzug verdienen, weil in ihr die Zahl der in dem Molekül enthaltenen Stickstoffatome zum Ausdruck kommt und dann auch Verwechselungen mit der aus Ketohexahydrobenzol dargestellten farblosen, stark nach Coniin riechenden, in Wasser wenig löslichen flüssigen Base von der Formel $C_6 H_5 NH_2 H_6$, die Baeyer als Hexamethylenamin bezeichnet hat, vermieden werden. Wie von Hofmann (1869) gezeigt wurde, bildet sich auch Urotropin, wenn Formaldehyd mit einem Ueberschuß von Ammoniak eingedampft wird. Der syrupartige Rückstand wird in heißem Alkohol aufgenommen, aus dem das Urotropin dann auskristallisiert. Das Urotropin bildet farblose, durchsichtige, stark glänzende Rhomboeder oder Prismen, die sechsseitige Formen zeigen und ist, wenn es trocken aufbewahrt wird, unzersetzlich. Bei gewöhnlicher Temperatur ist es in reinem Zustand geruchlos, zeigt jedoch beim Erhitzen einen unangenehmen, an Seefische erinnernden Geruch. Das Urotropin ist in Wasser sehr leicht löslich; nach Delépine lösen sich bei einer Temperatur von 12 Grad Celsius 81,3 g in 100 g Wasser. Der Geschmack des Urotropins ist zunächst süßlich, später bitter.

Das Hexamethylentetramin wurde in früheren Zeiten fast ausschließlich als Diuretikum gebraucht. Erst Nikolaier hat durch eingehende Untersuchungen gezeigt, daß Urotropin nicht nur als Diuretikum, sondern auch für die Behandlung der harnsaueren Diathese und der von ihr abhängigen Krankheitszustände verwertbar ist. Gelegentlich seiner Versuche beobachtete er, daß Harne von Patienten, die 3 bis 6 g Urotropin pro Tag erhalten hatten, ihre sauere Reaktion bei Körper- oder Bruttemperatur nicht verloren. Er hat sogar Harne 9 Monate im Brutschrank sauer halten können, ohne daß eine ammoniakalische Harngärung eintrat. Auch nach Impfung mit Reinkulturen von Bakt. coli com. blieben diese Harne bei 37° steril. In gleicher Weise verhielten sich die Urine auch nach Tagesgaben von 1 g, vielfach auch nach Tagesgaben von 0,5 g. Diese Beobachtung, daß nach Anwendung von Urotropin der Harn bei 37° Cels. die Entwicklung von Mikroorganismen, wie der Bakterien der ammoniakalischen Harngärung und das Bakt. col com. zu hemmen vermochte, legte Nikolaier den Gedanken nahe, das Mittel auch bei bakteriellen Erkrankungen der Harnwege therapeutisch zu verwerten. Nach Ansicht vieler Autoren, wie Nikolaier, Crohn, Burnam wird Formaldehyd sowohl in sauerem, alkalischem und neutralem Harn abgespalten. Heubner macht den Vorschlag, das Mittel in solchen Fällen zu geben, bei denen die Reaktion des frisch gelassenen Urins alkalisch oder neutral ist. Casper und Citron behaupten, Formaldehyd nur in sauerem, allenfalls in schwachsauerem und neutralem, aber nie in alkalischem Urotropinharn gefunden zu haben.

Nach den Versuchen Trendelenburg's vermehrt eine optimale Harnacidität die abgespaltene Formaldehydmenge auf über das Zehnfache, wenn eine Verschiebung der Reaktion vom neutralen Punkt durch künstliche Säuerung des Urins bewirkt wird. Nach der Arbeit von Shohl Alfred und Clyde L. Deming hängt die Abspaltung des Formaldehyds aus Hexamethylentetramin von der Wasserstoffionenkonzentration ab, die im Urin eine ziemlich erhebliche sein muß.

In der Klinik wird eine künstliche Säuerung des Urins dadurch erreicht, daß man ein saueres Salz oder eine milde organische Säure den Patienten solange per os einverleibt, bis man einen deutlichen saueren Ausschlag im Urin nachweisen kann. In der Kinderheilkunde verwendet man mit Erfolg zu diesem Zweck Mixt. acid. bzw. Acidolpepsin. Häufig genügt auch schon der Genuß von Preißelbeeren. Im allgemeinen wird das Urotropin in der Kinderheilkunde so angewendet, daß man Dosen bis zu 1 g bei Säuglingen (bei älteren Kindern entsprechend mehr) so über 24 Stunden verteilt, daß eine möglichst gleichmäßige Berieselung der erkrankten Harnapparate mit dem abgespaltenen Formaldehyd erzielt wird. So weist z. B. Noeggerath und Eckstein in ihrer Monographie über das Urogenitalsystem nachdrücklichst auf die Notwendigkeit einer über 24 Stunden

verteilten Dosierung hin. Das Urotropin wurde zunächst fast stets nur per os gegeben, dagegen seine Derivate, z. B. Cylotropin intravenös und intramuskulär. Als einer der ersten hat Sachs das Urotropin intravenös verwertet; ebenso verwendeten Vogt, Goetz, Rosenberger, Gundert und Quack eine 40prozentige Urotropinlösung, hauptsächlich zur Bekämpfung der postoperativen Ischurie und Cystitis. Da die perorale Verabreichung von Urotropin häufig (namentlich bei jungen Säuglingen) zu Ernährungsstörungen führt, wurde das Mittel, vielfach aus diesem Grunde, schon nach kurzer Zeit wieder abgesetzt. Es lag daher der Versuch nahe, auch das Urotropin, das erheblich billiger als seine Derivate ist, in entsprechender Weise bei der Cystitis bzw. Pyelocystitis der Säuglinge und Kleinkinder anzuwenden. An der Düsseldorfer Kinderklinik wurde in den letzten 3½ Jahren neben anderen Medikationen an über 100 Fällen das Urotropin injiziert. Dabei benutzte man ebenfalls die 40% sterile Urotropinlösung, die von einer Anfangsdosis von 0,5 g bis zu 1 g — je nach der Schwere des Falles — jeden zweiten bzw. dritten Tag injiziert wurde.

Das Urotropin ist genau so wenig wie die übrigen zur Bekämpfung der Cystitis benutzten Mittel (Salol, Calium citricum, Blasenspülungen usw.) ein absolut sicheres Mittel zur Bekämpfung der Colicystitis. Warum in dem einen Fall das Urotropin manchmal schon nach den ersten Injektionen nützt, in anderen aber auch nach zahlreichen Injektionen versagt, ist, wie das entsprechende Verhalten der übrigen Medikamente, auch heute noch nicht geklärt. Möglicherweise handelt es sich dabei um bestimmte Colirassen, die eine erhöhte Resistenz gegenüber dem einen oder anderen Mittel aufweisen. Immerhin hat in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle das Urotropin gelegentlich schon nach wenigen Injektionen zu einem guten Erfolge geführt. Eine erhöhte Wirkung des Urotropins ist nur (wie schon erwähnt) in sauerem Harn zu erwarten; auch in den Fällen, in denen das Urotropin versagt hat, war der Harn sauer.

Bevor wir auf die Ergebnisse unserer experimentellen Untersuchungen eingehen, seien aus dem großen Material der an der Düsseldorfer Kinderklinik behandelten Patienten 20 charakteristische Fälle mitgeteilt.

Fall 1. E. V. (906), 2 Monate, männl. Erkrankte plötzlich mit 39° Fieber, spuckte und erbrach in den letzten Tagen die Nahrung. Erbärmlicher, blasser, für sein Alter zurückgebliebener Säugling, jämmerlich weinend. Sensorium frei. Atmung unbehindert. Urinbefund: Alb. +, Sed. massenhaft Leukozyten und Koli. Injektion von 0,4 g Urotropin intravenös. Befinden unverändert. Nach zwei Tagen Wiederholung der Injektion; danach Urin eine Spur besser. Nach der dritten Spritze Urinbefund: Alb. Spur, reichlich Leukozyten, nur noch ganz vereinzelt Koli. Urinbefund des anderen Tages: Alb. Opaleszens, reichlich Leukozyten, keine Koli mehr. Noch eine Woche hindurch sind im Urin noch Spuren Alb. und reichlich Leukozyten, aber

keine Koli mehr, ohne weitere Urotropininjektionen gemacht zu zu haben. In der darauffolgenden Woche ist der Urin vollständig frei von pathologischen Bestandteilen. Heilung also nach drei Injektionen zu 0,4 g.

Fall 2. M. M. (280), 2 Monate, weibl. Kind wurde mit einer schweren Intoxikation eingeliefert und bekam, nachdem es schon 24 Tage in der Klinik fieberfrei lag, einen plötzlichen Fieberanstieg auf 39°. Urin: Alb. +, Sed. massenhaft Leukozyten und Koli. Behandlung zunächst zweimal 0,25, dann dreimal 0,25 g Urotropin täglich per os. Temperatur fiel wieder zur Norm ab. Diese Behandlung wurde drei Wochen fortgesetzt ohne jeden Erfolg. Darauf 40tägige Behandlung mit Calcium citricum, langsam steigend von 3 g bis 12 g. Auch keine Besserung des Urinbefundes. Die Temperatur zeigte während dieser Zeit nur geringfügige Schwankungen bis zu 37,8°. Nun wurde in größeren Abständen 40prozentige Urotropinlösung, 0,5 g je Injektion gegeben und täglich dreimal 5 Tropfen Salzsäure. In 27 Tagen war der Urin bei 5 Injektionen zu je 0,5 g frei von pathologischen Bestandteilen.

Fall 3. G. Sch. (942), 3 Monate, weibl. Keine Anam. Etwas untergewichtiges, sonst aber gut entwickeltes Kind. Urinbefund: Alb. +, Sed. Leukozyten +++, Koli +++. Temperatur 38,2°. Nach der ersten Urotropininjektion von 0,5 g fällt die Temperatur zur Norm ab; später sind nur noch ganz geringfügige Schwankungen zu verzeichnen bis zu 37,5°. Therapie: jeden zweiten Tag 0,5 g Urotropin intravenös. Nach vier Injektionen bessert sich der Urinbefund: Alb. Spur, Leukozyten ++, Koli +. Nach weiteren vier Spritzen ist der Urin ohne Befund. Urotropin wurde immer gut vertragen, dauernd gute Gewichtszunahme.

Fall 4. E. B. (295), 3 Monate, weibl. Vor 14 Tagen geheilt aus der Klinik entlassen (krust. Ekzem). Zu Hause zunächst gesund, dann Brechen und Durchfall. Wegen Pneumonie vom Arzt eingewiesen. Temperatur 39,8°. Lungen: diffuse Bronchitis. Die erste Urinuntersuchung ergab nichts Besonderes; da das Kind sehr blaß und gelblich aussah, und sich kein organischer Anhaltspunkt dafür und für das bestehende Fieber fand, wurde eine weitere Urinuntersuchung vorgenommen, die Alb. +, in dem Sed. zahlreiche Koli und Leukozyten ergab. Die sofort eingeleitete Therapie mit Calcium citricum führte zu keinem Ziel. Koli und Leukozyten nahmen noch zu. Darauf täglich Injektion von 0,5 g Urotropin intravenös. Temperatur sinkt zur Norm ab. Kind wurde munterer. Plötzlich erneuter Temperaturanstieg, Bronchopneumonie, Pleuritis, Exitus letalis.

Fall 5. H. D. (795), 6 Wochen, weibl. Drillingskind. 3 Wochen zu früh geboren. 1780 g Aufnahmegewicht. Während längerer Klinikbehandlung plötzlicher Temperaturanstieg auf 40,2°. Urinbefund: Alb. opa., Sed. vereinzelt Koli und Leukozyten. Gries'sche Reaktion +. Eine einmalige intravenöse Injektion von 0,5 g Urotropin genügte, um die Temperatur normal und den Urin befundlos zu machen.

Fall 6. H. K. (877), 4 Monate, männl. Das sehr stark dystrophische Kind wurde mit schwerer Dyspepsie eingeliefert. Nach einigen Wochen Behandlung entwickelte sich eine Cystitis, die wiederholt rezidivierte. Urinbefund: Alb. +++, Leukozyten +++, Koli +++. Die Cystitis besserte sich im Anfang durch tägliche Gaben von viermal 0,25 g Urotropin per os und jeden zweiten Tag 0,5 g intravenös. Bei Recidiven genügten 3 bis 4 Injektionen zu 0,5 g.

Fall 7. H. B. (660), 6 Monate, männl. Sehr schlecht gedeihender Pylorospastiker erkrankte während des Klinikaufenthaltes an Cystopyelitis. Keine Temperaturerhöhung. Urinbefund: Alb. +, Sed. massenhaft Leukozyten und Koli. Es wurde jeden zweiten Tag 0,5 g Urotropin intravenös gegeben. Nach 3,5 g Urotropin war der Urinbefund wie folgt: Sed. nur ganz vereinzelt Leukozyten und Koli. Exitus an Pneumonie.

Fall 8. C. W. (83), 6 Monate, männl., Temperatur 38,2°. Seit Wochen ist das Kind unruhig, schreit viel. Es hat häufig Hustenreiz und seit 14 Tagen Schnupfen. Vom Arzt wurde es mit einem Lungenherd rechts hinten unten eingewiesen. Patient ist auffallend blaß, leichte Nackensteifigkeit, wimmert dauernd, Augen leicht schief gestellt, Fontanelle mäßig gespannt. Nabel tiefstehend. Der Ernährungszustand ist sehr mäßig. Lungenbefund: rechts vorne und hinten in Höhe der zweiten Rippe Schallverkürzung. Auskultation: o. B. Lumbalpunktat: klar, Druck nicht erhöht, Pandy neg., Nonne neg., Zucker pos., Zellen nicht vermehrt. Urin: Alb. +, Sed. massenhaft Leukozyten und Koli. Kind erhielt 0,2 g Urotropin intravenös. Da die Injektionen nur mit Schwierigkeiten gelangen, wurde Urotropin über 3 Tage viermal 0,25 g per os gegeben. Kein Temperaturabfall und keine Besserung der Cystitis. Am 5. Tage gelang die Injektion von 1 g Urotropin intravenös. Prompter Temperaturabfall und Besserung des Allgemeinbefindens. Urinbefund: Alb. Spur, im Sediment wenig Leukozyten und Koli. An den beiden folgenden Tagen nochmals 1 g Urotropin intravenös. Der Urin war dann vollständig frei von pathologischen Bestandteilen.

Fall 9. T. D. (633), 6 Wochen, männl. Kind wurde in schwer toxischem Zustande mit einer Temperatur von 38,4° eingeliefert. Es erholte sich aber sehr schnell. Nach 14 Tagen Auftreten einer Kolicystitis, die auf intravenöse Gaben von Urotropin nicht ausheilte. Urin: Alb. +, Sed. massenhaft Leukozyten und Koli. Es wurde jeden 2. Tag 0,5 g injiziert, im ganzen 2,5 g Urotropin. Die Koli-Bakterien verschwanden schon nach der dritten Injektion, der Leukozytenbefund besserte sich auch, Alb. war nur noch in Spuren vorhanden. Nach kurzer Zeit traten aber wieder Koli auf. Es wurden dann zwei Injektionen mit Cylotropin a 2 ccm intravenös im Abstand von einem Tage gemacht. Der Urinbefund besserte sich. Patient entzog sich durch vorzeitiges Entlassen unserer weiteren Kontrolle.

Fall 10. M. K. (1209), 3 Monate, männl. Kind begann plötzlich im Strahl zu erbrechen, vor allem die künstliche Nahrung. Frauenmilch

wurde besser behalten. Im Laufe der Klinikbehandlung erkrankte das Kind an Cystitis ohne besondere Temperaturschwankungen. Urin: Alb. opa., Sed. massenhaft Leukozyten und Koli. Urotropininjektion anfangs 0,5 g, später 0,8 g jeden zweiten Tag besserten den Urinbefund. Alb. wurde neg., im Sed. weniger Leukozyten und Koli. Injiziert wurden im ganzen 6,2 g Urotropin intravenös. Der Urin war nicht frei von pathologischen Bestandteilen zu bekommen. Nach dreimaliger Blasenspülung mit Targesin war der Urin ohne Befund.

Fall 11. M. Z. (171), 7 Monate, weibl. Kind bekam Durchfälle sehr gehäuft, wässerig und schleimig mit geringen Blutspuren, später Fieber und Atemnot. Aufnahmetemperatur 40°. Pastöses, dickes Kind, leicht zyanotisch, Nasenflügelatmen. Sensorium frei. Auf den Lungen rechts hinten unten pneumonischer Befund. Urin: Alb. +, Sed. vereinzelt Leukozyten. Nach 14 Tagen Auftreten einer Kolicystitis. Injektion von 0,5 g Urotropin intravenös. Koli verschwanden, daraufhin im Urin. Obwohl Urotropin nicht mehr gespritzt wurde, traten keine Kolibakterien im Urin mehr auf. Mit dem Fieberabfall verschwanden Alb. und Leukozyten von selbst.

Fall 12. J. W. (198), 7 Monate, weibl. Seit einigen Tagen schreit das Kind beim Wasserlassen, hat schlecht getrunken und häufig erbrochen. Vom Arzt ohne Diagnose eingewiesen. Auffallend blasses Mädchen. Bauch leicht aufgetrieben. Urin: Alb. +, Sed. massenhaft Leukozyten und Koli. Nach der ersten Injektion von 0,8 g Urotropin Temperaturabfall bis auf 38,5°. Am Ende des zweiten Tages stieg die Temperatur wieder auf 39°. Injektion von 1 g Urotropin. Temperaturabfall bis zur Norm. Am darauffolgenden Tage erhielt das Kind nochmals eine Injektion von 2,5 ccm 40prozentiger Urotropinlösung. Urin: Keine Koli mehr, nur noch Spuren von Alb. und sehr wenig Leukozyten. Nach sechs Tagen treten im Urin wieder einige Koli auf. Dreimalige Injektion von 0,8 g Urotropin in Abständen von drei Tagen machen den Urin frei von pathologischen Bestandteilen. Der noch längere Zeit hindurch kontrollierte Urin war dauernd ohne Befund.

Fall 13. C. Sch. (331), 10 Monate, männl. Seit einigen Tagen unruhig, wenig Appetit, Erbrechen und Fieber. In der Ambulanz wurde Otitis media festgestellt. Aufnahmetemperatur 38,2°. Nach sechstägiger Klinikbehandlung stellt sich bei einer Temperatur von 37,5° eine Cystitis ein. Urin: Alb. neg., Sed. massenhaft Leukozyten und Koli. Therapie: Urotropin intravenös 0,6 g jeden zweiten Tag über 3 Wochen hindurch. Danach leichte Besserung des Urinbefundes. Die Leukozytenzahl verminderte sich, ebenso verschwand Alb.; die Kolibakterien waren aber nicht zu verdrängen. Es wurden nun auch ohne Erfolg große Dosen gegeben (von Calcium citricum) und schließlich Salol auch erfolglos. Da das Allgemeinbefinden des Kindes während des ganzen Klinikaufenthaltes überraschend gut war, wurde es entlassen.

Fall 14. M. B. (16), 11 Monate, weibl. Eingeliefert mit schwerer Grippepneumonie. Nach 23 Tagen kamen dazu Otitis media und Coli-

cystitis. Urinbefund: Alb. +, Sed. massenhaft Leukozyten und Koli. Zunächst wurde die Cystitis mit Urotropin per os zweimal 0,5 g täglich behandelt — jedoch ohne Erfolg. Dann jeden zweiten Tag mit Injektionen von 0,5 g intravenös; wiederum keine Beeinflussung. Auch durch intravenöse Urotropingaben kombiniert mit Blasenspülungen war die Cystitis nicht zu beseitigen. Exitus letalis nach 40tägigem Klinikaufenthalt.

Fall 15. A. E. (722), 1 Jahr, weibl. Vor 5 Tagen nachts plötzlich Erbrechen, Unruhe, Fieber und Nahrungsverweigerung. Das Kind macht schwerkranken Eindruck. Aufnahmetemperatur 40,1°. Hochgradige Dyspnoe, Nasenflügelatmen. Lungen: links vorne Schallverkürzung und Bronchialatmen, keine Geräusche; links hinten oben Dämpfung und unbestimmtes Atmen mit einigen knackenden Geräuschen. Urinbefund: Alb. +, Sed. Leukozyten und Koli. Am selben Tage Injektion von 0,5 g Urotropin intravenös; danach kolossale Ausscheidung von Koli. Nach der zweiten Spritze waren nur noch wenig Koli vorhanden. Die dritte Spritze bewirkte folgenden Urinbefund (Kath.): Alb. neg., Sed. ganz vereinzelt Leukozyten und Epithelien. Der Urin blieb dann weiterhin ohne Befund.

Fall. 16. W. K. (294), 1½ Jahr, weibl. Nach Masern der Klinik mit Cystitis überwiesen. Seinem Alter entsprechend körperlich und geistig gut entwickeltes Kind in zufriedenstellendem Ernährungszustand. Keine Temperaturerhöhung. Aufnahme-Urinbefund: sauer, Alb. schwach pos., Grieß +++, Sed. massenhaft Koli und Leukozyten. Sehr hartnäckiger Fall. Auf Urotropin intravenös keine Besserung. Blasenspülung mit Ag NO_3 und Colloidal-Silber auch ohne Erfolg. Calcium citricum in hohen Dosen (4 bis 20 g pro Tag) über drei Wochen konnten den Urin nicht befundlos machen. Kind wurde auf Wunsch der Eltern entlassen.

Fall. 17. M. C. (306), 1¾ Jahr, weibl. Kind erkrankte plötzlich morgens früh mit 40,5° Fieber, das über mehrere Tage mit geringen Schwankungen anhielt. Blasses, pastöses Kind, lymphat. Habitus. Guter Pflegezustand. Das Kind neigt zu Katarrhen und hatte bei der Aufnahme Koli-Pyurie, die nach einmaliger Injektion von 0,5 g Urotropin zurückging. Kind wurde fieberfrei. Wiederholte Urinuntersuchungen zeigten keinen pathologischen Befund.

Fall 18. E. C. (600), 3 Jahre, weibl. Seit 8 Tagen Eßunlust, Leibschmerzen, Schmerzen beim Wasserlassen. Vom Arzt wegen Pyelitis eingewiesen. Aufnahmetemperatur 38,6°. Zartes, blasses Mädchen in mäßigem Ernährungszustand. Weint bei der Untersuchung vor Leibschmerzen. Urinbefund: Alb. +, Sed. viele Leukozyten, wenig Koli. Reaktion sauer. Therapie: zunächst Urotropin per os, und Kalk in Form von Kalkkeks bis zu 20 g pro Tag. Temperaturabfall nach zwei Tagen. Das Kind erholt sich gut und klagt nicht mehr über Leibschmerzen. Nach acht Tagen ist der Urin ohne Befund. Kurz darauf klagt die Patientin wieder über Leibschmerzen, doch war der Leib weich und nichts Besonderes zu tasten. Erneute Urinunter-

suchung ergab: Alb. +, zahlreiche Leukozyten und Koli. Darauf wurde Urotropin intravenös verabreicht, und zwar jeden zweiten Tag 0,5 g. Nach einer Gesamtmenge von 3 g Urotropin war der Urin wiederholt frei von pathologischen Bestandteilen. Das Kind wurde geheilt entlassen.

Fall 19. E. F. (278), 3½ Jahr, weibl. Kind erkrankte mit Fieber und wurde vom Arzt als Pneumonie eingewiesen. Patient gut entwickelt, weinerlich, sehr reizbar, hat großes Schlafbedürfnis, ist aber nicht benommen. Temperatur 38,2°. Lungen o. B. Katheterurin: Alb. neg., Leukozyten und Epithelien vermehrt, sehr viel Koli. Zunächst über zwei Tage dreimal 0,5 g Urotropin per os. Der Erfolg war gut. Die Temperatur fiel zur Norm ab und im Urin waren nicht mehr so viel Koli nachzuweisen. Dann wurde 0,5 g Urotropin intravenös verabreicht. Der Urinbefund zeigte wohl noch eine vermehrte Leukozytenzahl, jedoch keine Koli mehr. Das Kind erhielt dann noch zwei Spritzen Urotropin zu 0,75 g in abständen von 3 Tagen. Der Urin blieb dann befundlos.

Fall 20. E. B. (202), 4¾ Jahre, weibl., Aufnahmetemperatur 37,5°. Seit 1½ Wochen Blasenkatarrh, Leibschmerzen, keine Beschwerden oder Unregelmäßigkeiten beim Wasserlassen. Kind bekam plötzlich blutigen Urin und wurde deshalb der Klinik überwiesen. Gut entwickeltes Mädchen in gutem Ernährungs- und Pflegezustand, nimmt reges Interesse an der Umgebung. Der Leib ist nicht druckempfindlich. Im Urin finden sich massenhaft Leukozyten und vereinzelt Koli. Alb. neg. Bei der Aufnahme wurde 0,8 g Urotropin intravenös verabreicht und die Injektion am dritten Tage mit derselben Menge wiederholt. Der Urinbefund hat sich daraufhin erheblich gebessert. Alb. neg., Sed. keine Leukozyten mehr, Koli waren noch vorhanden, aber nicht beweglich. Im Abstand von einem Tage wurde nochmal 1 g Urotropin injiziert. Leukozyten in mäßiger Menge, Koli nicht mehr vorhanden. Nach einer weiteren Injektion von 0,8 g Urotropin war der Katheterurin frei von pathologischen Bestandteilen; der Urin blieb auch weiterhin befundlos.

Wir haben uns vor allem die Aufgabe gestellt, die Verweildauer des Urotropins im Körper bzw. seine Ausscheidung im Harn einer genaueren Untersuchung zu unterziehen. Nach den Arbeiten von Trendelenburg wurde in etwa 1 Stunde 30%, in 6 Stunden 90% des per os verabreichten Urotropins zersetzt. Eine optimale Ausnutzung des Hexamethylentetramins ist nach seiner Ansicht nur dadurch zu erreichen, daß die Substanz in einer Form gegeben wird, in der sie der Einwirkung der Magensäure entzogen wird. Er empfiehlt daher, das Urotropin in gehärteten Gelatinekapseln zu geben. Diese Art der Medikation ist gegebenenfalls nur bei größeren Kindern möglich. Nach Ansicht Burnam's und anderer Autoren dauert die Urotropin- bzw. Formaldehydausscheidung 4 bis 6 Stunden nach Aufnahme

des Mittels, daher muß die Darreichung alle 4 Stunden wiederholt werden.

Bei der peroralen Verabreichung des Urotropins muß damit gerechnet werden, daß ein Teil des Urotropins bzw. seines Ableitungsproduktes gar nicht zur Resorption gelangt, sondern mit der Nahrung bzw. in den Nahrungsschlacken gebunden und im Kot ausgeschieden wird. Die schon erwähnte, über 24 Stunden verteilte Dosierung, die in der Kinderheilkunde allgemein üblich ist, beruht vor allem auf den Untersuchungen Burnam's.

Schon unsere Vorversuche zeigten, daß gelegentlich auch bei peroralen Gaben, bei der die Tagesdosis auf einmal genommen wurde, die Formaldehydausscheidung im Urin sich meistens auf 7 bis 8 Stunden erstreckt. Wir haben bei unseren Untersuchungen die Ausscheidung des Formaldehyds im Urin bei peroralen Gaben sowie bei intravenösen und intramuskulären Injektionen beobachtet. Von der intramuskulären Injektion haben wir nach kurzer Zeit wieder Abstand genommen, da mehrfach über heftige Schmerzen geklagt wurde und auch ab und zu länger dauernde schmerzhafte Infiltrate entstanden, die sogar vereinzelt zur sterilen Einschmelzung führten.

Unsere Untersuchungen haben wir nun in der Weise angestellt, daß wir bei größeren Kindern den Urin in zweistündlichen Abständen auffingen und das bei der Spaltung des Urotropins entstehende Formaldehyd nach der Methode von Schryver solange nachwiesen, bis wir einen deutlichen negativen Ausschlag bekamen. Bei kleinen Kindern ließ sich natürlich diese zeitliche Einteilung nicht einhalten. Wir haben uns dadurch geholfen, daß wir bis zum negativen Ausfall der Reaktion den Kindern Röhrchen anlegten, die wir nach erfolgter Füllung sofort abnahmen und durch neue ersetzten. Zu gleicher Zeit haben wir auch dadurch eine quantitative Bestimmung der ausgeschiedenen Urinmenge vorgenommen und konnten so auch gleichzeitig den Wert des Urotropins als Diuretikum nachweisen. Zum Nachweis des Formaldehyds bedienten wir uns der schon erwähnten Schryverschen Methode, wie sie auch von Leibecke, Hald, Weinrich und Rieder benutzt wurde.

10 ccm Urin werden mit 2 ccm 1% frischer und filtrierter Lösung von salzsauerem Phenylhydrazin erwärmt. Nach Abkühlung wird 1 ccm einer 5% frischen Lösung von Ferrizyankalium und 5 ccm konzentrierte Salzsäure zugegeben. Beim positiven Ausfall entsteht eine fuchsinrote Farbe.

Andere Methoden des Formaldehydnachweises haben angegeben: Lebbin, Jorissen, Baeyer-Tollens, Burnam.

Lebbin benutzt eine Lösung von 40 bis 50% Natronlauge, die 5% Resorcin enthält, und kocht gleiche Volumina dieser Lauge mit der zu untersuchenden Lösung, die frei von Farbstoffen sein muß, kurze Zeit bis zu ½ Minute. Bei Gegenwart von Formaldehyd

soll noch bei 5- bis 10millionenfacher Verdünnung eine Rotfärbung eintreten.

Jorissen weist Formaldehyd mit Phloroglucin und Natronlauge oder Kalilauge nach. Er setzt zu 5 bis 10 ccm Flüssigkeit etwa 2 ccm einer 0,1% wässerigen Phloroglucinlösung und 5 bis 10 Tropfen Natron- oder Kalilauge zu; es tritt dann in verdünnten Lösungen von Formaldehyd eine Rotfärbung ein.

Die von Baeyer-Tollens angegebene Methode wird in der Weise ausgeführt, daß gleiche Teile der zu prüfenden Lösung und Salzsäure von 1,9 spez. Gewicht mit etwas Phloroglucin erwärmt werden; es bildet sich dann sehr bald eine weißliche Trübung und eine Abscheidung gelbroter dicker Flocken.

Der Formaldehydnachweis nach Burnam wird folgendermaßen angestellt: 10 ccm Urin werden im Reagenzglas bei Körpertemperatur versetzt mit 3 Tropfen 0,5% salzsaurer Phenylhydrazinlösung und 3 Tropfen 5% Nitroprussidnatriumlösung; dann läßt man an der Wand des Reagenzglases wenige Tropfen konzentrierter Natronlauge einfließen. Bei Anwesenheit von Formaldehyd tritt eine dunkele Purpurfärbung auf, die rasch in Dunkelgrün übergeht und allmählich ins Gelb verblaßt. Bei negativem Ausfall erscheint nur eine rötliche Farbe, die allmählich ins Hellgelb übergeht.

Die ersten Versuche fanden im Selbstversuch statt, da nur dieser die absolute notwendige Exaktheit gewährleistet. Auch die Herren Dr. M. und Dr. K. hatten sich mir zu einem Versuch zur Verfügung gestellt. Die Versuche wurden zunächst mit intravenöser Injektion von 40% Urotropinlösung angestellt. Ich selbst habe außerdem auch einen Versuch mit Urotropin per os an mir vorgenommen, der im Intervall von 8 Tagen nach meinem ersten Versuch lag. Der Urin wurde alle 2 Stunden abgelassen, die Menge bestimmt und die Schryver'sche Probe auf Formaldehyd ausgeführt. Innerhalb der ersten Stunde wurde der Urin im Zeitwechsel von 15, 30 und 60 Minuten untersucht:

Versuch 1 (Selbstversuch). Alter: 28 Jahre, Gewicht 75 kg. 1 g Urotropin intravenös, d. h. 2,5 ccm Flüssigkeit einer 40% Lösung. Dabei wurden keinerlei unangenehme Sensationen bzw. Schmerzen empfunden. 15 Minuten nach der Injektion war ein stark positiver Ausfall nach der Schryver'schen Probe vorhanden, der nach 1 Stunde das Maximum erreichte, nach 2 Stunden immer noch positiv war, nach 4 Stunden wieder das Maximum erreichte; 6 Stunden nach der Injektion waren nur noch Spuren von Formaldehyd nachweisbar. In der 8. bis 16. Stunde war der Formaldehydnachweis deutlich positiv, nach 18 Stunden war Formaldehyd im Urin nicht mehr nachweisbar. Die Diurese zeigte keine deutliche Veränderung gegenüber der Norm. Das Maximum war eine Ausscheidungsmenge von 270 ccm 12 Stunden nach der Injektion, wobei zu bemerken ist, daß die Versuchsperson auch Flüssigkeit während dieser Zeit zu sich genommen hat. (Vgl. Kurve I.)

Einen ganz anderen Ausfall zeigt die Kurve bei oraler Darreichung derselben Menge Urotropin. Während 15 Minuten nach der Einverleibung der Ausfall der Formaldehydprobe nur einfach positiv ist, wurde das Maximum der Ausscheidung von Formaldehyd nach ½ Stunde erreicht, wobei aber die Probe nicht so stark ausfiel, wie bei der intravenösen Verabreichung. Nachdem die Abspaltung von Formaldehyd 3 Stunden nach der Einnahme der Versuchsmenge schon nicht mehr deutlich nachgewiesen werden konnte, war nach 5 Stunden noch einmal eine deutlich positive Probe vorhanden. 7 Stunden nach der Einverleibung des Mittels war kein Formaldehyd mehr festzustellen. Auch hier zeigte die Diurese keine nennenswerte Steigerung.

Die zeitliche Dauer der Formaldehydausscheidung von den Herren Dr. M. und Dr. K. entsprach ganz meinem Selbstversuch. Auf eine Darstellung der Ausscheidungskurve wurde verzichtet.

Versuch 4. E. 3 Monate, 4500 g, Cystitis. 1 g Urotropin intravenös. Die Ausscheidungskurve II zeigt einen langsamen Anstieg, bis das Maximum nach 3 und 4 Stunden erreicht ist. Dann beginnt wieder ein allmähliches Herabsinken der Ausscheidung, bis nach 12 Stunden eine verstärkte Ausscheidungsperiode beginnt, die bis zur 19. Stunde anhält. In der 20. Stunde ist die Ausscheidung bis Null gesunken, steigt aber in der 22. und 23. Stunde wieder stärker an, um dann nochmals in der 26. Stunde auf Null zu sinken. In der 28. Stunde wieder eine starke Ausscheidung, um dann allmählich in der 36. Stunde den Nullpunkt zu erreichen. Die Intensität der Ausscheidung ist, wie aus der Kurve ersichtlich, völlig unabhängig von der gleichzeitig ausgeschiedenen Harnmenge.

Das wechselnde Verhalten der Formaldehydausscheidung im Urin läßt sich nur so erklären, daß ein voraussichtliches Urotropindepot, unabhängig von der Harnausscheidung, in verschiedenen langdauernden Perioden im Urin wieder abgesetzt wird. Bemerkenswert ist die über 36 Stunden andauernde Ausscheidung.

Versuch 5. F., 13 Jahre, 36 kg, Cystitis. 1 g Urotropin intravenös. Hier beginnt bereits nach 10 Minuten eine Ausscheidung im Urin, die nach allmählichem Sinken bis zur zweiten Stunde ihren Gipfel in der sechsten Stunde erreicht und mit geringer Unterbrechung bis zur 20. Stunde anhält, um dann steil in der 26. Stunde auf die Nullinie zu sinken. Hier haben wir im Anfang eine stärkere Urinausscheidung, die dann aber im weiteren Verlauf, und zwar entsprechend der Formaldehydausscheidung geringer wurde, um später im umgekehrten Sinne wieder anzusteigen. Bei diesem Kinde, das jenseits der Säuglings- und Kleinkinderperiode war, hat man den Eindruck, daß ein gewisser Zusammenhang der Urinausscheidung und der Formaldehydausscheidung bestand, und zwar in dem Sinne, daß die Formaldehydausscheidung eine intensivere war, je weniger Harn dann gelassen wurde (vgl. Kurve III).

Versuch 6. J., 5 Wochen, 2820 g, Cystitis. 0,25 g Urotropin intravenös. Auch hier haben wir schon wenige Minuten nach der Injektion einen deutlichen positiven Ausfall der Schryver'schen Probe im Urin, die in den nächsten Stunden noch zunahm, bis zur 28. Stunde annähernd gleich blieb. Nach mehrfachen Remissionen war sogar noch nach 51 Stunden eine deutliche Ausscheidung nachweisbar, die nach 52 Stunden aufhörte. Bei diesem Patienten war keinerlei Zusammenhang zwischen der Menge des ausgeschiedenen Urins und der Formaldehydausscheidung nachweisbar (vgl. Kurve IV).

Versuch 7. S., 1 Jahr, 7790 g, Cystitis. 0,8 g Urotropin intravenös. Akuter Anstieg der Ausscheidung nach wenigen Minuten, Absinken nach drei Stunden, Anstieg bis das Maximum nach acht Stunden erreicht wird und 24 Stunden lang in derselben Stärke bleibt, dann langsames Absinken der Ausscheidung, die erst nach 43½ Stunden aufhört. Auf Kurve V ist deutlich zu ersehen, daß hier keinerlei Beziehungen der Formaldehydausscheidung zur Urinmenge bestehen.

Versuch 8. H., 7 Jahre, 23,8 kg, Cystitis. Im ersten Versuch bekam das Kind 1,0 g Urotropin intravenös. Hier sehen wir, daß erst nach zwei Stunden ein wesentlicher Anstieg der Formaldehydausscheidung zu beobachten war, dessen Maximum nach 10 Stunden erreicht wurde und bis zur 18. Stunde anhielt, dann remittierender Abstieg bis zur 34. Stunde, bei der erst die Ausscheidung aufhört. Ein zweiter Versuch fand acht Tage später statt, bei dem 1,0 g Urotropin per os verabreicht wurde. Hier wird das Maximum schon nach vier Stunden erreicht, doch ist die Ausscheidung im ganzen weniger intensiv, als bei der intravenösen Injektion und hört auch schon nach 22 Stunden auf. Die Formaldehydausscheidung war auch hier in beiden Versuchen unabhängig von der Urinmenge.

Versuch 9. M., 3 Monate, 1800 g, Cystitis. Zunächst wurde 0,8 g Urotropin intravenös gegeben. Langsamer Anstieg der Ausscheidung nach zwei Stunden, Maximum nach vier Stunden, das mit Remissionen bis zur 16. Stunde anhält und mit 23 Stunden aufhört. Acht Tage Tage später erhält Patient 1,0 g per os. Auch hier ist ein deutlicher Anstieg erst nach 1½ Stunden zu sehen, die Ausscheidung ist im ganzen weniger intensiv als bei der ersten Gabe und erreicht nach 14 Stunden ihr Maximum, um dann verhältnismäßig steil in der 26. Stunde aufzuhören. Der dritte Versuch fand weitere acht Tage später statt, und zwar wurde hier 1,0 g Urotropin intramuskulär verabreicht. Schon nach ½ Stunde war eine deutliche, sehr starke Ausscheidungen nachzuweisen, deren Intensität wieder abnahm und nach 7½ Stunden das Maximum erreichte, dann wieder abnahm, nach 11½ Stunden wieder das Maximum erreichte und dann bis zur 18. Stunde anhielt, um dann in der 28½. Stunde wieder aufzuhören (vgl. Kurve VII).

Hier sehen wir eine besonders rasche und intensive Ausscheidung bei der intramuskulären Injektion, während die perorale Verabreichung auch hier eine weniger starke Ausscheidung an Formal-

dehyd zur Folge hatte. Auch in diesem Versuch war keine Beziehung der Formaldehydausscheidung zur Urinmenge nachzuweisen.

Versuch 10. L., 7 Jahre, 19,5 kg, Cystitis. Im ersten Versuch 1,0 g Urotropin intravenös. Schon nach wenigen Minuten deutliche Ausscheidung von Formaldehyd im Urin, die nach anfänglichem Sinken in der 6. Stunde ihr Maximum erreicht und in dieser Stärke bis zur 16. Stunde anhält, um in der 20. Stunde wieder aufzuhören. Die acht Tage später per os verabreichte Urotropingabe von 1 g zeigte ebenfalls schon nach wenigen Minuten der Verabreichung eine deutliche Ausscheidung, deren Maximum auch nach vorausgehendem Sinken, nach vier Stunden erreicht wurde, dann aber rasch — nach 10 Stunden — beendet war (vgl. Kurve VIII).

In diesem Falle ist die viel weniger intensive und langdauernde Ausscheidung des per os verabreichten Urotropins besonders deutlich. Auch hier findet sich kein Zusammenhang der Urinmenge und der Menge des ausgeschiedenen Formaldehyds.

Unsere Versuche ergaben also zunächst einmal starke Schwankungen, die nicht nur durch das Alter der Patienten bedingt waren. In allen Versuchen war die intravenöse Ausscheidung eine längere und auch intensivere als bei peroralen Gaben einer entsprechenden Menge von Urotropin. Eine besonders starke Ausscheidung finden wir bei intramuskulärer Injektion. Ein Zusammenhang zwischen der Menge des ausgeschiedenen Urins und der Stärke der Formaldehydreaktion im Urin war nur in einem Fall (vielleicht) vorhanden, bei den übrigen neun Fällen aber nicht nachzuweisen. Es ist aus diesen Versuchen der Schluß zu ziehen, daß zunächst bei einmaligen peroralen Gaben die Formaldehydausscheidung im Urin sich erheblich länger erstreckt, als bisher angenommen wurde. Außerdem aber besteht eine Ueberlegenheit der intravenösen Injektion gegenüber der peroralen Gabe, die sich nicht nur in einer intensiveren Ausscheidung des Formaldehyds, sondern auch in einer längeren Dauer der Ausscheidung zeigt. Die Form der Ausscheidung, wie sie aus den Kurven ersichtlich ist, ergibt, daß zwischen starken Ausscheidungsperioden auch ein völliges Fehlen der Ausscheidung im Urin bzw. eine mehr oder weniger starke Ausscheidung vorkommt. Dieses spricht dafür, daß offenbar im Organismus mehr oder weniger große Urotropindepots angelegt werden, die erst nach Stunden, ja gelegentlich sogar erst nach Tagen wieder völlig ausgeschieden werden. Praktisch ergibt sich aus diesen Untersuchungen, daß im allgemeinen eine intravenöse Injektion im Abstand von zwei Tagen genügt, um einen ausreichenden konstanten „Formaldehydspiegel" im Urin zu gewährleisten.

Es soll noch kurz auf die etwaige Schädigung bei der Verbrauchung von Urotropin hingewiesen werden.

A. Goldmid sah nach vier- bis zehntägigem Gebrauch von dreimal 0,2 bis 0,5 g Urotropin bei Gichtikern Hämaturie auftreten, die nach Aussetzen des Mittels rasch verschwand. L. Simon konnte in

vier Fällen von Meningitis durch tägliche Urotropindosen von 6 bis 12 g Hämaturien auf der Basis einer hämorrhagischen Cystitis erzeugen, die sofort nach Aussetzung des Mittels heilten. Denselben Schädigungen waren auch Kaninchen bei Urotropinverfütterung ausgesetzt. Karowski stellt 13 Fälle von Hämaturie und 3 Fälle von Albuminurie bei Typhus, chron. Blasenkatarrh, Scharlach und Pneumonie zusammen und erwähnt weiter den Fall eines Gichtikers bei dem nach Verabreichung von dreimal täglich 0,5 g über einige Tage eine Nierenreizung aufgetreten sei. Cuntz berichtet über zwei Fälle von Gonorrhoe, bei denen mehrtägige Gaben von 3 g Urotropin zu Reizerscheinungen der Blase mit Leukozytenvermehrung und Eiweißausscheidung und in einem Falle zu Hämaturie führten. Diese Erscheinungen verschwanden, sobald das Mittel nicht mehr gegeben wurde. Widowitz hat Urotropin als Prophylaktikum gegen das Auftreten der Scharlachnephritis empfohlen. In der dritten Krankheitswoche gab er drei Tage lang dreimal täglich 0,25 g und sah bei der Behandlung von 102 Fällen keine Nephritis. Eine Nachprüfung der Widowitz-Methode ergab keine einheitlichen Resultate. Steinitz beobachtete sieben Fälle von Urotropincystitis bei Scharlach.

Wir selbst haben ebenfalls mehrfache Gelegenheit, bei unseren Cystitisfällen im Anschluß an Urotropininjektion Erythrozyten im Urin zu finden. Da aber auch ohne Verwendung von Urotropin bei dieser Krankheit das Auftreten von Erythrozyten im Urin gelegentlich zu beobachten ist, so steht es durchaus nicht fest, daß ein direkter Zusammenhang zwischen dieser Erscheinung und der Verabreichung von Urotropin besteht. Immerhin halten wir die Möglichkeit für gegeben und wir haben in solchen Fällen von der weiteren Verabreichung des Urotropins abgesehen. Ernstere Schädigungen wurden aber auch bei uns an unserem großen Material nie beobachtet, obwohl wir in besonderem Maße darauf geachtet haben.

Zusammenfassung.

In über 100 Fällen wurde während 3½ Jahren die Wirkung der intravenösen Anwendung des Urotropins bei der Cystitis der Kinder (Säuglinge, Kleinkinder, Schulkinder) beobachtet. In der Mehrzahl der Fälle, von denen 20 charakteristische Krankengeschichten mitgeteilt werden, war der Erfolg befriedigend, obgleich auch hier Versager — wie auch bei den übrigen Mitteln, die zur Bekämpfung der Cystitis dienen — beobachtet wurden.

Bei den experimentellen Untersuchungen (Selbstversuch, sowie Versuch an Säuglingen, Kleinkindern, Schulkindern und Erwachsenen) wurde der Verlauf der Ausscheidung des Urotropins im Harn mit Hilfe des Schryver'schen Nachweises untersucht. An Hand der mitgeteilten Kurven wird gezeigt, daß die intravenöse Injektion der peroralen Verabreichung sowohl in der Intensität wie in der Dauer der Ausscheidung im Urin überlegen ist. Ein befriedigendes Ergeb-

nis — wenigstens hinsichtlich des Ausscheidungsmodus — beobachtete man auch bei der intramuskulären Injektion, die aber wegen der schmerzhaften Infiltrate und der Gefahr der Einschmelzung praktisch nicht verwertbar ist. Die Dauer der Ausscheidung im Urin ist auch bei peroralen Gaben, besonders aber bei intravenöser Verabreichung, erheblich länger als bisher in der Literatur angegeben wird. Es genügt daher, an Stelle der bisher üblichen fraktionierten und über den Tag verteilten Dosierung, eine einmalige Gabe, die bei intravenöser Injektion nur alle zwei Tage wiederholt werden muß.

Auf die gegebenenfalls vorkommenden Schädigungen durch den Gebrauch von Urotropin (Auftreten von Erythrozyten im Urin) wird hingewiesen und in solchen Fällen von einer weiteren Verabreichung des Mittels abgesehen.

Literaturverzeichnis.

Abelin: Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 75, 1914.

Baeyer, A.: Ueber die Reduktionsprodukte des Benzols. Annalen d. Chemie, Bd. 278, S. 103.

Burnam, Curtis F.: An experimental investigation of the value of hexamethylenamin and allied compound. Arch. of intern. med. 10, S. 324, 1912.

Butlerow, A.: Ueber ein neues Methylenderivat. Annalen d. Chem. u. Pharm. Bd. 115, S. 322.

Casper, L.: Ueber einige Eigenschaften und Indikationen des Urotropins. Deutsche med. Wochenschrift Nr. 45, 1897.

Citron, A.: Ueber Formaldehyd im Harn nach Urotropingebrauch. Monatsber. über die Gesamtlage auf dem Gebiete der Krankh. des Harn- und Sexualapparates, Bd. 3, Nr. 2, 1898.

Crohn, W.: Zur Frage der Wirkung des Hexamethylentetramin und des Nachweises von Formaldehyd. Med. Klinik Nr. 19, Jahrg. 19, 1923.

Delépine, M.: Amines et amides dérivés des aldéhydes. Annales de chimie et de physique. 7. Serie, p. 475, 1898.

Goetz, P.: Ueber die intravenöse Anwendung 40prozentiger Urotropinlösungen zur Verhütung der postoperativen Infektion der Harnwege und Beseitigung der postoperativen Harnverhaltung. Zentr. f. Gynäkologie Nr. 8, 1923.

Goldmid, A.: Hämaturie nach Urotropingebrauch. Ausl. med. Gaz. p. 383; zit. n. Münch. med. Wochenschr. S. 380, 1902.

Gundert, H.: Urotropin intravenös zur Bekämpfung der Harnverhaltung bei Nerven- und Geisteskrankheiten. Klin. Wochenschrift Nr. 12, 1923.

Hald: Permeabilität der Leptomeningen, besonders Urotropin gegenüber. Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 64, 1911.

Heubner, O.: Urotropin in der Kinderpraxis. Therap. d. Gegenwart. Februar 1899.

Hofmann, A. W.: Zur Kenntnis des Methylaldehyds. Ber. der Deutsch. chem. Gesellschaft II, 1869, S. 152/53.

Jorissen, C.: Association belge des chimistes. Chemiker-Zeitg., 290. 1897.

Karowski, v.: Hämaturie und Albuminurie infolge von Urotropin. Mon. Heft f. prakt. Dermat. Bd. 42, S. 1, 1906.

Cuntz: Ueber ungünstige Wirkungen des Hexamethylentetramins. Münch. Med. Wochenschr. S. 1656, 1913.

Lebbin: Zum Nachweis des Formaldehyds. Pharmaz. Zeitung Nr. 2. 1897.

Leibecke, A.: Beitrag zur Sekretion des Urotropins durch Schleimhäute und seröse Häute. Berl. Klin. Wochenschr. Nr. 37, 1913.

Nikolaier, A.: Ueber die therapeutische Verwendung des Urotropins. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 34, 1895.

— Experimentelles und Klinisches über Urotropin. Zeitschr. für klin. Med., Bd. 38, 1899.

Noeggerath und Eckstein, A.: Die Urogenitalerkrankungen der Kinder. Handb. d. Kinderheilkunde, Pfaundler-Schloßmann, Bd. 4, S. 195.
Quack, E.: Ein kritischer Beitrag über die Anwendungsmöglichkeit der 10prozentigen intravenösen Urotropinlösung in der Gynäkologie. Zentralbl. f. Gynäk. Nr. 50/51, 1923.
Rieder: Ueber die quantitative Ausscheidung des Urotropins in der Frauenmilch. Monatsschr. f. Kinderh. Bd. 11, Nr. 2, 1912.
Rosenberger, C.: Postoperative Harnverhaltung und intravenöse Urotropininjektion. Klin. Wochenschr. Nr. 34, 1923.
Sachs, O.: Zur Behandlung der Cystopyelitis. Wien. Klin. Wochenschrift Nr. 8, 1921.
Simon, L.: Hämaturien nach großen Urotropingaben. Zeitschrift für Urologie Bd. 8, S. 253.
Shohl, A., and Clyde L. Deming: Hexamethylenamin its quantitative factors in therapy. Journ. of urol. Bd. 4, Nr. 5, 1920.
Steinitz, F.: Ueber Urotropincystitis bei Scharlach. Mon. für Kinderh. 1923, Bd. 25, S. 617.
Tollens, B.: Ueber einige Derivate des Formaldehyds, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 17, S. 653.
Trendelenburg, P.: Grundlagen der Therapie mit Hexamethylentetramin. Münch. med. Wochenschr. Nr. 24, 1919.
Vogt: Die Bekämpfung der postoperativen Harnverhaltung durch intravenöse Urotropininjektionen. Zentr. f. Gynäk. Nr. 49, 1921.
Weinrich: Beitrag zur Kenntnis der Urotropinsekretion und Resorption im Liquor cerebrospinalis und die Bedeutung für die Hydrocephalusfrage. Monatsschr. f. Kinderh. Bd. 11, Nr. 1, 1912.
Widowitz: Urotropin als Prophylacticum gegen Scharlach-Nephritis. Wien. klin. Wochenschrift 1903.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Professor Dr. Schloßmann für die Ueberlassung der Arbeit, Herrn Professor Dr. Eckstein für die Anregung zur Arbeit und die Unterstützung bei der Abfassung derselben, sowie Herrn Dr. Nohlen für die freundliche Beratung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Ich gebe die eidesstattliche Versicherung, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unerlaubte fremde Hilfe angefertigt habe.

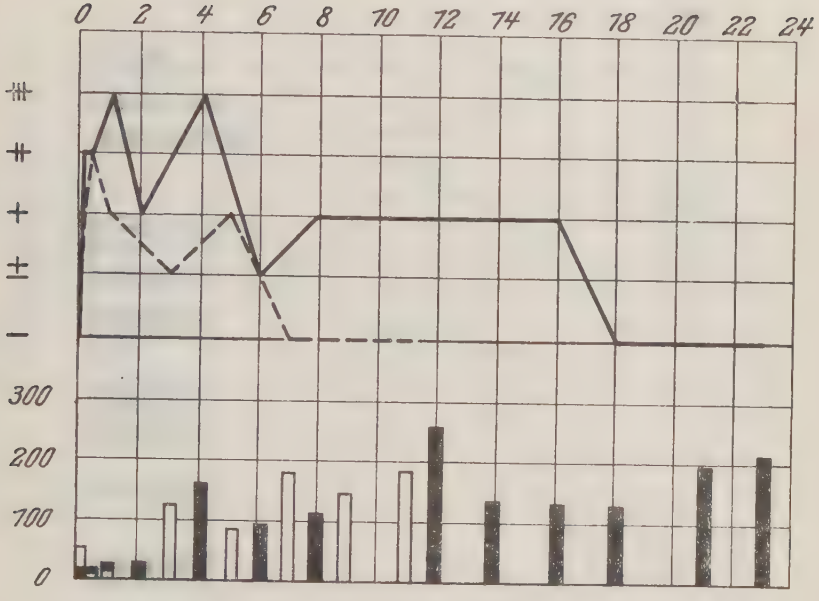
Joseph Grezkowiak.

Lebenslauf.

Ich wurde geboren am 24. Juli 1900 zu Osterfeld i. W. als Sohn des Rentners Anton Grezkowiak und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Schmitz. Nach vierjährigem Volksschulbesuch kam ich auf das Realgymnasium zu Katernberg. Von dort aus trat ich im Frühjahr 1918 in den Heeresdienst und erhielt die Oberprima-Reife. Am 19. Juli 1919 bekam ich an der Oberrealschule zu Gelsenkirchen das Zeugnis der Reife. Vom 17. Januar 1920 bis zum 15. August 1922 studierte ich Medizin an der Universität zu Münster, vom 17. Oktober 1922 bis 6. Juni 1925 an der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich in Münster am 1. August 1922, mein Staatsexamen am 8. Juni 1925. Mein praktisches Jahr erledigte ich vom 1. Juli 1925 bis 1. Juli 1926 an der Akademischen Kinderklinik zu Düsseldorf, wo ich vom 1. Juli 1926 bis zum heutigen Tage als Volontärassistent tätig bin.

Anlagen.

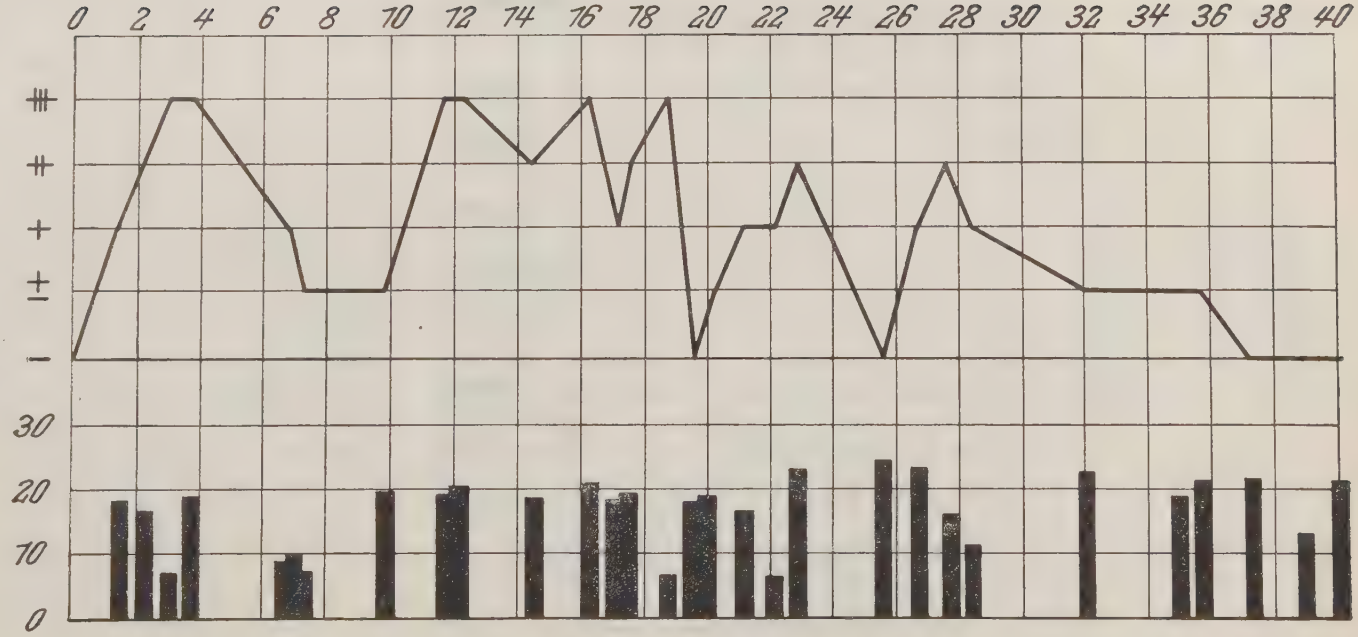
Selbstversuch.



1 g Urotropin intravenös = ———
1 g „ per os = ...

Urinausscheidung:
intravenös = schwarz
per os = weiß

Kurve II.

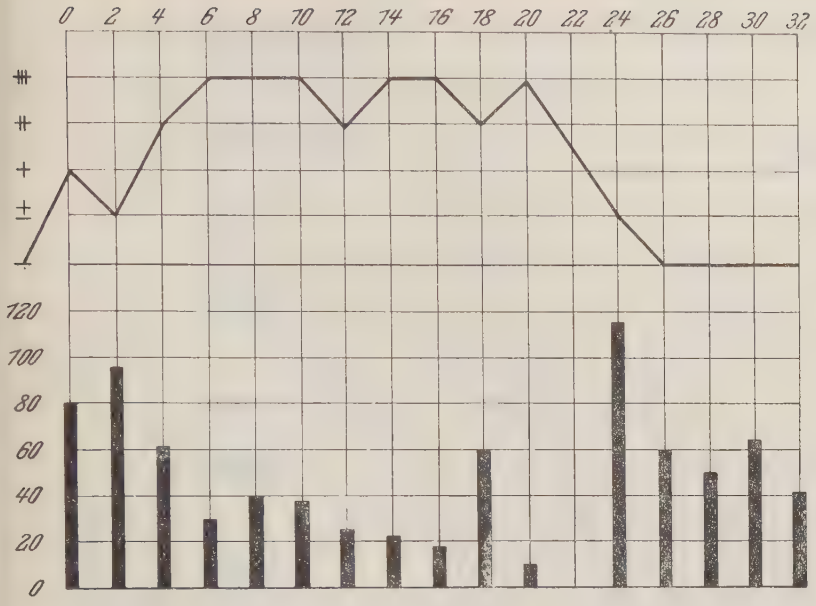


Z. 1,0 g Urotropin

Urotropin intravenös = ——

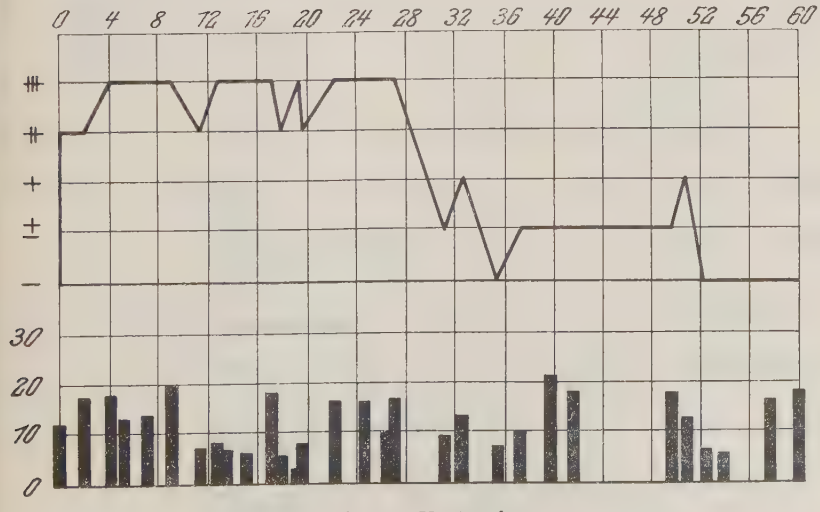
Urinausscheidung = schwarz

Kurve III.



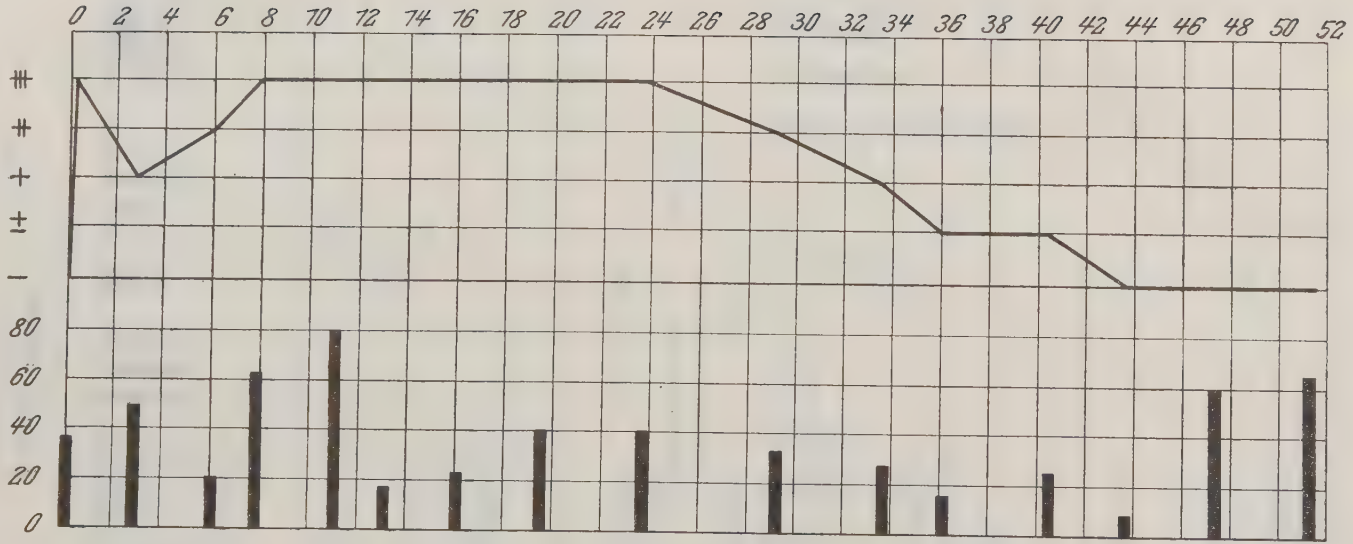
F. 1 g Urotropin
Urotropin intravenös = ———
Urinausscheidung = schwarz

Kurve IV.



J. 0,25 g Urotropin
Urotropin intravenös = ———
Urinausscheidung = schwarz

Kurve V.

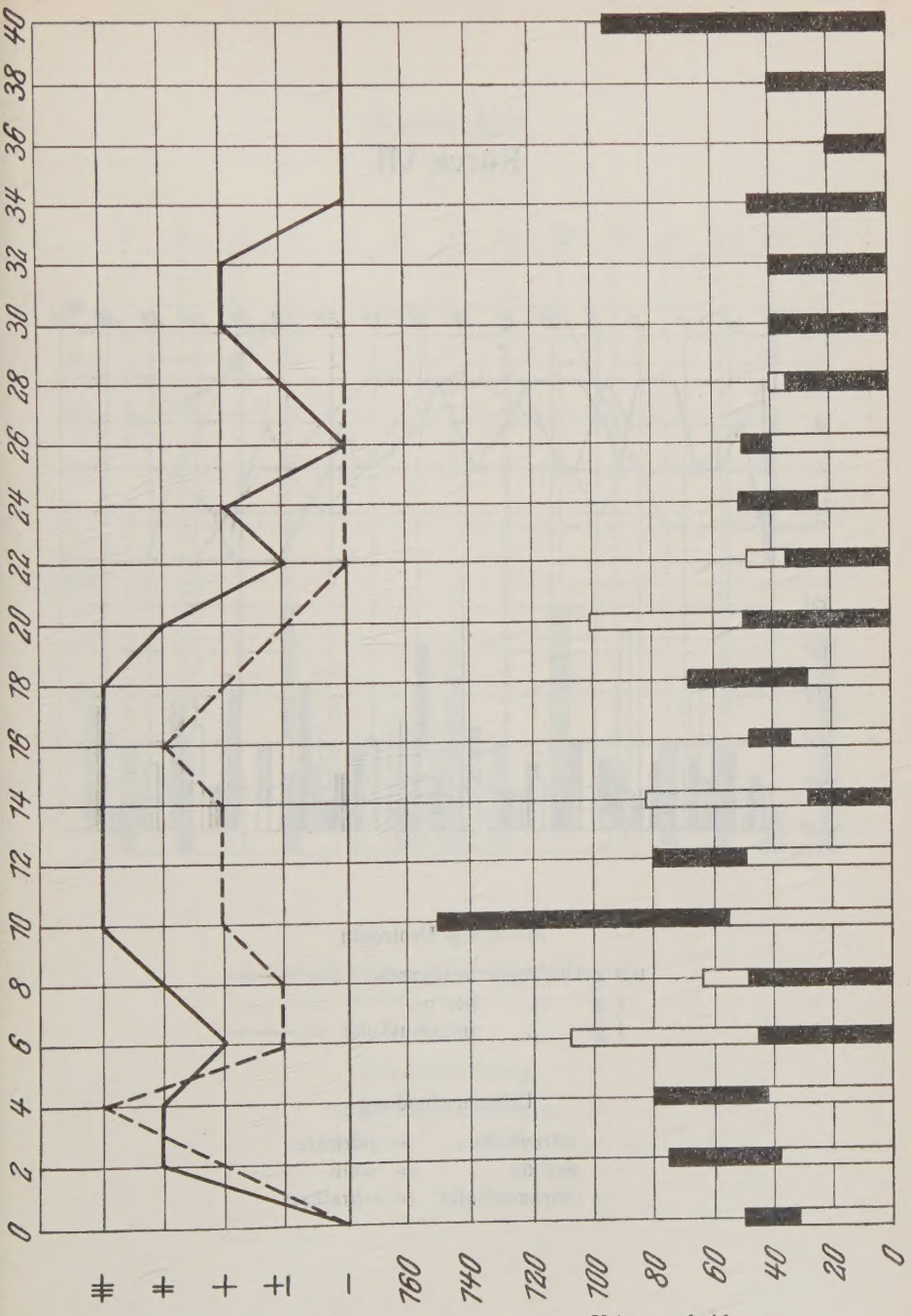


S. 0,8 g Urotropin

Urotropin intravenös = ———

Urinausscheidung = schwarz

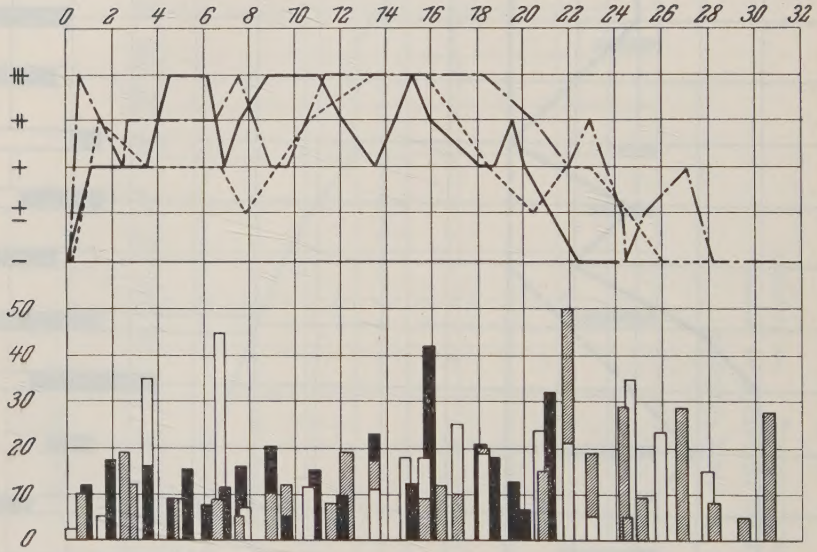
Kurve VI.



H. 1 g Urotropin
Urotropin intravenös = ——
„ per os = ·····

Urinausscheidung:
intravenös = schwarz
per os = weiß

Kurve VII.



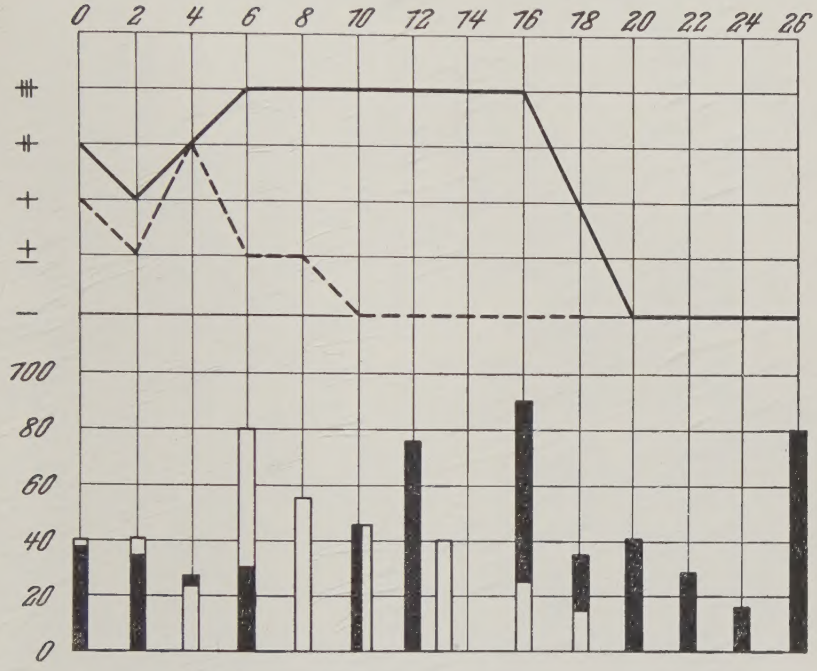
M. 0,8 g Urotropin

0,8 g Urotropin intravenös = ———
1 g „ per os = ...
1 g „ intramuskulär = —·—·—

Urinausscheidung:

intravenös = schwarz
per os = weiß
intramuskulär = schraffiert

Kurve VIII.

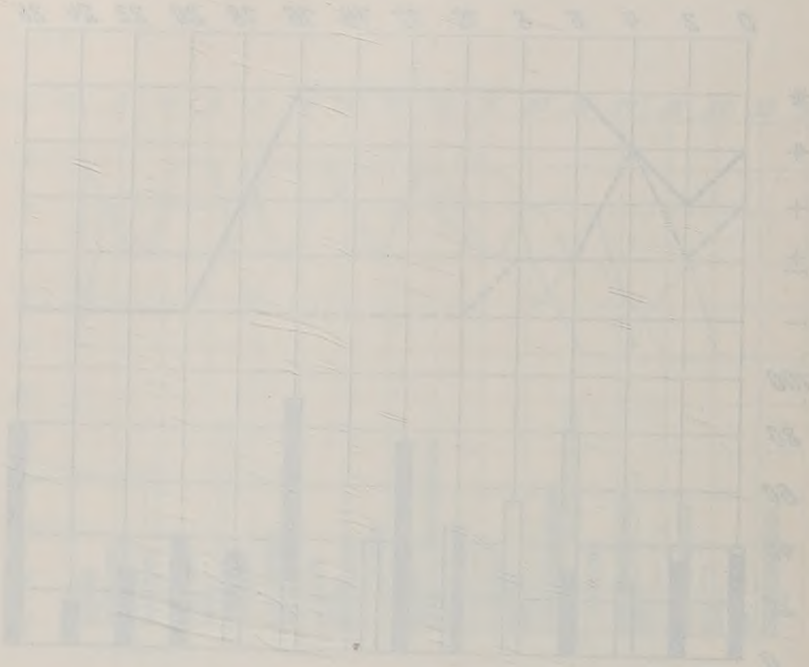


L. 1 g Urotropin

Urotropin intravenös = ————

„ per os = – – – –

Urinausscheidung

intravenös = schwarz

per os = weiß